

19 REPUBLIC OF FRANCE  
NATIONAL INSTITUTE OF  
INDUSTRIAL PROPERTY  
PARIS

11 Publication No: 2 751 541  
(use only for reprint orders)

21 National registration no: 96 09370

51 Int. Cl.<sup>6</sup> A 61 K 31/52; A 61 K 31/49, 7/075

12

APPLICATION FOR PATENT OF INVENTION A1

22 Filing date: 07/25/96

30 Priority

43 Date of public access to the application: 01/30/98 Bulletin 98/05

56 List of documents cited in the preliminary search report: *See end of this monograph*

60 References to other related French documents:

71 Applicant(s): *PIERRE FABRE DERMO COSMETIQUE SOCIETE ANONYME* - FR

72 Inventor(s): JEANJEAN, MICHEL; PEYROT, NICOLE; and FRAYSSINET,  
LAURENT

73 Assignee(s):

74 Agent: REGIMBEAU

54 DERMOCOSMETIC COMPOSITION CONTAINING A CINCHONA ALKALOID  
AND METHOD FOR COSMETIC TREATMENT OF ALOPECIA

57 This invention concerns a dermocosmetic composition characterized in that it contains a synergistic combination of caffeine and at least one alkaloid chosen from quinine, quinidine, cinchonin, cinchonidine, and salts thereof in combination with dermatologically and/or cosmetically acceptable excipients.

The invention also concerns a method for the cosmetic treatment of alopecia.

*This Page Blank (uspto)*

This invention pertains to new dermocosmetic compositions intended particularly for cosmetic treatment of the scalp. More specifically, it concerns synergistic combinations that improve and potentiate the regulation of sebogenesis and stimulation of hair growth by cinchona extracts.

Cinchonas have long been recognized for their medicinal properties. This is especially true of red cinchona (*Cinchona Succirubra*), which is native to equatorial regions, particularly South America.

Cinchona barks used as powder, extracts, alcoholic tinctures or drinks have been described at length by numerous pharmacopeias for their tonic, febrifuge, anti-infectious, antiparasitic properties, or healing properties when used externally.

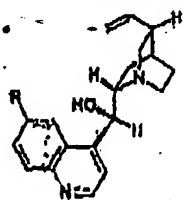
Their principal indications are anemia, febrile diseases such as malaria, some infections, and parasitoses.

They are best known for their antimalarial activity, and are widely used in tropical medicine.

These properties are due to the richness of their composition, particularly the specific alkaloids that are abundant in the bark, of which they comprise as much as 8%.

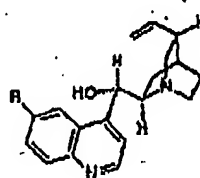
In addition to tannins, mineral salts, and fats, the principal alkaloids of the cinchona bark are represented by quinine, quinidine, quinovin, cinchonin, cinchonidine, and quinoline derivatives.

However, quinine is the major alkaloid to which cinchona probably owes its fundamental properties (see diagram 1).



R = OCH<sub>3</sub> (-) quinidine (8S, 9R)

R = HL (-) cinchonidine (8S, 9R)



R = OCH<sub>3</sub> (+) quinidine (8R, 9S)

R = H: (+) cinchonin (8R, 9S)

In addition, the active ingredients of cinchona, either in the form of alkaloids (quinine hydrochloride) or as total extracts, have long been known for treating certain scalp conditions. They are applied directly to treat seborrhea and hair loss, and thereby participate in decreasing the fragility of the hair.

In the present state of our knowledge, cinchona as total extract or quinine-enriched concentrate is recognized for 2 activities that are particularly advantageous in treating scalp conditions, particularly in preventing androgenetic alopecia or alopecia areata.

Total cinchona extract has a local antiseptic activity; when applied topically it regulates local bacterial proliferation. In addition, its various alkaloid salts such as quinine, quinidine, cinchonin, or cinchonidine are excellent inhibitors of lipase from *corynebacterium acnes*.

**This Page Blank (uspto)**

This property is of great interest for regulation of sebogenesis, whose proliferation is due to triglyceride metabolism that releases unsaturated fatty acids, which are themselves responsible for the abnormal development of the sebaceous gland.

It can be said that total cinchona extract acts indirectly on the regulation of sebaceous activity and favorably on the pattern of androgenetic alopecia.

It has also been shown that cinchona extract increases cellular metabolism, thereby stimulating hair regrowth. The following experiment illustrates this phenomenon.

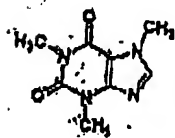
MTT (the sodium salt of tetrazolium) is metabolized by the mitochondrial dehydrogenases of the living cells into a compound called formazan. Therefore, the quantity of formazan generated depends on the number of living cells. When tested on a cell culture, 0.001% cinchona extract can increase the reduction of MTT, which enhances mitochondrial activity and therefore cellular metabolism.

However, depending on the excipients that are chosen, all the activities mentioned above are often limited because it is difficult for the active ingredients to reach the site of their action because of poor skin penetration.

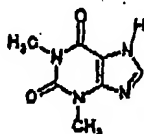
Unexpectedly, the Applicant has found that the combination of cinchona extract or an extract of its alkaloids with caffeine potentiates their activities, particularly by improving the passage of the cinchona extract through the stratum corneum of the epidermis, while maintaining the activity of the alkaloids it contains.

For this reason, an object of this invention is a dermocosmetic composition characterized in that it contains a synergistic combination of caffeine and at least one alkaloid chosen from quinine, quinidine, cinchonin, cinchonidine and salts thereof in combination with dermatologically and/or cosmetically acceptable excipients.

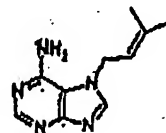
Caffeine is one of the purine bases resulting from the ring formation of a pyrimidine nucleus with an imidazole nucleus, having the following formulas:



caffeine



theophylline



triacanthine

It is combined with a great many therapeutic molecules, and is known to have 2 principal actions:

- It acts on the central nervous system, where it stimulates alertness
- Its action on the cardiovascular system is expressed as peripheral vasodilation.

Caffeine is also available in topical form for the symptomatic treatment of excess subcutaneous fat, where it is thought to activate local lipolysis.

The Applicant has shown that the combination of caffeine with an extract of cinchona and/or its alkaloids facilitates the passage of the active ingredients to the site of their action. In fact, a pharmacological study on animals has shown significantly that

**This Page Blank (uspto)**

caffeine potentiates the transcutaneous passage of quinine when it is combined with that substance.

Preferably, in the compositions according to the invention, the caffeine concentration is between 0.1 and 2% w/w, and the concentration of quinine extract is between 0.1 and 10% w/w. Particularly advantageous results are obtained for a caffeine concentration between 0.3 and 1% w/w; similarly, the concentration of cinchona extract will be advantageously between 0.3 and 5% w/w.

According to one of the embodiments of the invention, a total cinchona extract is used and is reinforced by the addition of quinine in the form of a base or one of its dermatologically and/or cosmetically acceptable salts.

The composition may also contain other constituents having bactericidal, antiseptic, antiseborrheic, toning, antidandruff, antipruriginous, and emollient activity. In particular, it may contain other components chosen from plant extracts, essential oils, vitamins, and protein hydrolyzates.

The compositions according to the invention may be presented, in particular, in the form of shampoos, lotions, emulsions, creams, suspensions, or solutions. The formulations can be adapted by a person skilled in the art according to the specific desired characteristics of the finished product. Nonlimiting examples of adjuvants that can be used include preservatives, perfumes, coloring agents, thickeners, surfactants, pH agents, and appropriate solvents.

Another object of the invention is a method for the cosmetic treatment of alopecia, characterized in that a composition as described above is applied to the scalp.

The method will be designed particularly to combat alopecia.

The following examples will illustrate the invention.

#### EXAMPLE 1

The pharmacokinetic activity of caffeine has been shown by experimental studies conducted by the protocol described below.

With quinine hydrochloride used as the experimental tracer, two solutions A and B were evaluated as follows:

##### Solution A:

Quinine hydrochloride	5 g
PEG 200	7 g
Excipient q.s. for	100 g

##### Solution B:

Quinine hydrochloride	5 g
Caffeine	3 g
PEG 200	7 g
Excipient q.s. for	100 g

We used Sprague Dawley rats of both sexes. After 5 days of acclimation two groups were formed, each including 3 males and 3 females. Each animal was housed

**This Page Blank (uspto)**



individually in a diuresis cage in a climate-controlled room at 22°C, where they were acclimated for an additional period of 6 days.

**Treatment:**

Treatment comprised topical application for 5 consecutive days, with 2 applications per day.

All the animals received applications on shaven back skin of 1 mL of solutions A or B, as indicated:

- Group I was treated with solution A
- Group II was treated with solution B.

Every morning, the 24-hour urine was collected individually and chilled.

At the end of the experiment, the urine from each animal for the 5 days of application was pooled and analyzed by the technique described below.

Caffeine and quinine were measured in the rats' urine after extraction in an alkaline medium by an appropriate organic solvent by high-performance liquid chromatography (HPLC) by the following protocols:

## DETERMINATION OF CAFFEINE

### Standard solutions:

#### Mother solution

Alcoholic caffeine solution at 0.5% m/V  
Dilute to 1/50 in the eluting phase.

#### Daughter solution

Dilute the mother solution in the eluting phase to obtain solutions with 0.8, 0.9, 1, 1.1, and 1.2 mg of caffeine per 100 mL.

### Solution to be analyzed

Alkalinize 1.0 mL of urine with 1 mL of 0.5 N soda  
Extract 4 mL of chloroform 2 times  
Evaporate the assembled organic phases under a nitrogen current  
Reconstitute the residue with 10.0 mL of eluting phase and filter on a Gelman 0.45 µm acrodisc filter (or equivalent).

### Operating conditions

-GILSON chromatograph, pump model 307, equipped with a JASCO UV 975 variable wavelength detector set at 280 nm and a GILSON 231-401 automatic injector with a 20 µL Rheodyne valve.

THIS Page Blank (uspto)

-Column: symmetry C8 WATERS (5  $\mu$ m) – 15 cm x 3.9 mm

-Elution phase : Methanol 24

Buffer pH 7\* 76

Buffer pH 7\* - 0.01M Monopotassium phosphate adjusted to pH 7 with 1N  
potash.

-Output: 1 mL/min

-Retention time:  $\simeq$  6 min.

-KONTRON PC IP2 acquisition software

#### Technique

Inject the daughter solutions of caffeine and the solution to be analyzed

Graph the surface changes of the peaks as a function of the caffeine  
concentrations

Calculate its concentration in the solution to be analyzed.

#### DETERMINATION OF QUININE

##### Standard solutions

##### Mother solution

Aqueous solution of quinine hydrochloride 0.1 % m/V

Dilute to 1/10 in the elution phase

##### Daughter solutions

Dilute the mother solution in the elution phase to obtain solutions with 0.8, 0.9, 1,  
1.1, and 1.2 mg of quinine hydrochloride per 100 mL.

##### Solutions to be analyzed

Alkalinize 1 mL of urine with 1 mL of 0.5 N soda

Extract 4 mL of ethyl ether 2 times.

Evaporate the assembled organic phases to dryness under a nitrogen current.

Reconstitute the residue with 10 mL of elution phase

##### Operating conditions

-GILSON chromatograph, pump model 307, equipped with a JASCO UV 975  
variable wavelength detector set at 333 nm and a GILSON 231-401 automatic injector  
with a 20  $\mu$ L Rheodyne valve.

-Column: SUPELCOSIL ABZ C 18 (5  $\mu$ ) – 15 x 0.46 cm

-Elution phase: Acetonitrile 10

Buffer pH 2.8\* 90

Buffer pH 2.8: Dissolve 13.6 g of monopotassium phosphate in 2 liters of water and  
adjust the pH to 2.8 with phosphoric acid.

-Output: 1 mL/min

*This Page Blank (uspto)*

- Retention time:  $\approx$  6 min.
- KONTRON PC IP2 acquisition software

#### Technique

Inject the daughter solutions of quinine hydrochloride and the solution to be analyzed.

Graph the change in peak surfaces as a function of the quinine hydrochloride concentrations.

Calculate its concentration in the solution to be analyzed.

The results are shown in the following tables:

Rats treated with solution A	Caffeine in mg	Quinine hydrochloride in mg
1	0	0.34
2	0	0.95
3	0	1.05
4	0	3.57
5	0	1.75
6	0	6.48
Average	0	2.35

Rats treated with solution B	Caffeine in mg	Quinine hydrochloride in mg
7	1.77	2.13
8	2.34	1.98
9	7.32	4.55
10	2.32	3.01
11	1.81	2.63
12	5.79	7.10
Average	3.56	3.57

Given below are several nonlimiting examples of formulas for compositions to be used on the hair.

#### EXAMPLE 2: CLEAR SHAMPOO

LIQUID EXTRACT OF RED CINCHONA	1 g
CAFFEINE	0.5 g
LES Na (28% solution)	35 g
COCAMIDOPROPYL BETAINE (30% solution)	10 g
DIMETHICONE COPOLYOL	1 g
WHEAT PROTEIN HYDROLYZATES	1 g
COPRA DIETHANOLAMIDE	1 g

*This Page Blank (uspto)*

POLYQUATERNIUM 22	3.5 g
PERFUME	q.s.
PRESERVATIVES	q.s.
CITRIC ACID q.s. for pH 6.5	
PURIFIED WATER q.s.	100 g

#### EXAMPLE 3: PEARLY SHAMPOO

LIQUID EXTRACT OF YELLOW CINCHONA	0.50 g
QUININE HYDROCHLORIDE	0.50 g
CAFFEINE	0.50 g
LES Na (28% solution)	25 g
COCOAMPHODIACETATE (30% solution)	12 g
POLYSORBATE 20	4 g
PEG 7 GLYCERYL COCOATE	2 g
PEG 150 DISTEARATE	3 g
PEARLIZING AGENT (20% solution)	7 g
GUAR HYDROXYPROPYLTRIMONIUM	0.50 g
CITRIC ACID q.s. for pH 6.5	
PERFUME q.s.	
PRESERVATIVES q.s.	
PURIFIED WATER q.s. to make	100 g

#### EXAMPLE 4: CONDITIONER

LIQUID EXTRACT OF RED CINCHONA	5 g
CAFFEINE	1 g
SILK PROTEIN HYDROLYZATE (20% solution)	2 g
STEAPYRIUM CHLORIDE	1.5 g
CYCLOMETHICONE	1.5 g
CETOSTEARYL ALCOHOL	3 g
HYDROXYPROPYL CELLULOSE	0.3 g
PERFUME q.s.	
CITRIC ACID q.s. for pH 4.5	
PURIFIED WATER q.s. to make	100 g

#### EXAMPLE 5: SCALP LOTION

ALCOHOLIC EXTRACT OF RED CINCHONA	0.3 g
CAFFEINE	0.3 g
D-PANTHENOL	0.050 g
ZINC GLUCONATE	0.025 g
DIMETHICONE COPOLYOL	0.5 g

*This Page Blank (uspto)*



ALKYLTRIMETHYLAMMONIUM CHLORIDE	0.05 g
MELALEUCA ESSENTIAL OIL	0.05 g
ETHANOL	30% volume
PURIFIED WATER q.s.	100 mL

#### EXAMPLE 6: HAIR LOSS PREVENTION PRODUCT

LIQUID EXTRACT OF RED CINCHONA	2 g
CAFFEINE	0.5 g
PLANT TRIPEPTIDES	1 g
VITAMIN B5	0.3 g
VITAMIN B6	0.15 g
BIOTIN	0.05 g
ZINC GLUCONATE	0.05 g
ETHOXYLATED TRIGLYCERIDES q.s.	
PERFUME q.s.	
ETHANOL	15% volume
PURIFIED WATER q.s.	100 g

#### EXAMPLE 7: HAIR LOSS PREVENTION CONCENTRATE

TINCTURE OF RED CINCHONA	2.50 g
CAFFEINE	0.75 g
NETTLE EXTRACT	7 g
GENTIAN EXTRACT	5 g
GOTU KOLA EXTRACT	0.25 g
D-PANTHENOL	0.25 g
NICOTINAMIDE	0.25 g
VITAMIN B6	0.2 g
ETHOXYDIGLYCOL	5 g
ZINC PYRROLYDONE CARBOXYLATE	0.1 g
ORANGE/SAGE ESSENTIAL OILS	q.s.
ETHANOL	50% volume
PURIFIED WATER q.s.	100 mL

*This Page Blank (uspto)*

## CLAIMS

1. Dermocosmetic composition characterized in that it contains a synergistic combination of caffeine and at least one alkaloid chosen from quinine, quinidine, cinchonin, cinchonidine, and salts thereof, in combination with dermatologically and/or cosmetically acceptable excipients.
2. Composition according to Claim 1, characterized in that at least one alkaloid is used in the form of a total extract of cinchona.
3. Composition according to Claim 2, characterized in that it also contains quinine in the form of a base or one of its dermatologically and/or cosmetically acceptable salts.
4. Composition according to any of Claims 1 – 3, characterized in that it contains bactericidal active ingredients.
5. Composition according to any of Claims 1 – 4, characterized in that it contains components chosen from plant extracts, essential oils, vitamins, and protein hydrolyzates.
6. Composition according to any of Claims 1 – 5, characterized in that the caffeine concentration ranges from 0.1 to 2% w/w, and the quinine extract concentration ranges from 0.1 to 10% w/w.
7. Composition according to any of Claims 1 – 6, characterized in that the caffeine concentration ranges from 0.3 to 1% w/w.
8. Composition according to any of Claims 1 – 7, characterized in that the cinchona extract concentration ranges from 0.3 to 5% w/w.
9. Composition according to any of Claims 1 – 8, characterized in that it is a shampoo with one of the following compositions:

A)

LIQUID EXTRACT OF RED CINCHONA	1 g
CAFFEINE	0.5 g
LES Na (28% solution)	35 g
COCAMIDOPROPYL BETAINE (30% solution)	10 g
DIMETHICONE COPOLYOL	1 g
WHEAT PROTEIN HYDROLYZATES	1 g
COPRA DIETHANOLAMIDE	1 g
POLYQUATERNIUM 22	3.5 g
PERFUME	q.s.
PRESERVATIVES	q.s.
CITRIC ACID q.s. for pH 6.5	
PURIFIED WATER q.s.	100 g

*This Page Blank (uspto)*

B)

LIQUID EXTRACT OF YELLOW CINCHONA	0.50 g
QUININE HYDROCHLORIDE	0.50 g
CAFFEINE	0.50 g
LES Na (28% solution)	25 g
COCOAMPHODIACETATE (30% solution)	12 g
POLYSORBATE 20	4 g
PEG 7 GLYCERYL COCOATE	2 g
PEG 150 DISTEARATE	3 g
PEARLIZING AGENT (20% solution)	7 g
GUAR HYDROXYPROPYLTRIMONIUM	0.50 g
CITRIC ACID q.s. for pH 6.5	
PERFUME q.s.	
PRESERVATIVES q.s.	
PURIFIED WATER q.s. to make	100 g

10. Composition according to any of Claims 1 – 8, characterized in that it is a cream with the following formulation:

LIQUID EXTRACT OF RED CINCHONA	5 g
CAFFEINE	1 g
SILK PROTEIN HYDROLYZATE (20% solution)	2 g
STEAPYRIUM CHLORIDE	1.5 g
CYCLOMETHICONE	1.5 g
CETOSTEARYL ALCOHOL	3 g
HYDROXYPROPYL CELLULOSE	0.3 g
PERFUME q.s.	
CITRIC ACID q.s. for pH 4.5	
PURIFIED WATER q.s. to make	100 g

11. Composition according to any of Claims 1 – 8, characterized in that it is a lotion with one of the following formulations:

A)

ALCOHOLIC EXTRACT OF RED CINCHONA	0.3 g
CAFFEINE	0.3 g
D-PANTHENOL	0.050 g
ZINC GLUCONATE	0.025 g
DIMETHICONE COPOLYOL	0.5 g

*This Page Blank (uspto)*

ALKYLTRIMETHYLAMMONIUM CHLORIDE	0.05 g
MELALEUCA ESSENTIAL OIL	0.05 g
ETHANOL	30% volume
PURIFIED WATER q.s.	100 mL

B)

LIQUID EXTRACT OF RED CINCHONA	2 g
CAFFEINE	0.5 g
PLANT TRIPEPTIDES	1 g
VITAMIN B5	0.3 g
VITAMIN B6	0.15 g
BIOTIN	0.05 g
ZINC GLUCONATE	0.05 g
ETHOXYLATED TRIGLYCERIDES q.s.	
PERFUME q.s.	
ETHANOL	15% volume
PURIFIED WATER q.s.	100 g

C)

TINCTURE OF RED CINCHONA	2.50 g
CAFFEINE	0.75 g
NETTLE EXTRACT	7 g
GENTIAN EXTRACT	5 g
GOTU KOLA EXTRACT	0.25 g
D-PANTHENOL	0.25 g
NICOTINAMIDE	0.25 g
VITAMIN B6	0.2 g
ETHOXYDIGLYCOL	5 g
ZINC PYRROLIDONE CARBOXYLATE	0.1 g
ORANGE/SAGE ESSENTIAL OILS	q.s.
ETHANOL	50% volume
PURIFIED WATER q.s.	100 mL

12. Method for cosmetic treatment of alopecia, characterized in that a composition according to any of Claims 1 – 11 is applied to the scalp.

*This Page Blank (uspto)*



REPUBLIC OF FRANCE

2751541

National registration no.

PRELIMINARY SEARCH REPORT

NATIONAL INSTITUTE OF  
INDUSTRIAL PROPERTY

FA 538745

FR 9609370

based on the last claims filed before the start of the search

DOCUMENTS CONSIDERED PERTINENT

Category

A

Citation of the document with indication, if needed, of the pertinent parts

US 4 508 714 A (CECIC et al.)

entire document

FR 2 244 541 A (PIERRE FABRE, S.A.)

entire document

EP 0 325 969 A (DR. AUGUST WOLFF

CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK GMBA & CO KG)

entire document

Pertinent Claims of the Application Examined

1-12

TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. 6)

A61K

Search completion date

April 7, 1997

Examiner

J.P. Fischer

CATEGORY OF DOCUMENTS CITED

X: particularly pertinent by itself

Y: particularly pertinent in combination with another document of the same category

*This Page Blank (uspto)*

A: pertinent with respect to at least one claim or general technical background  
O: nonwritten disclosure  
P: intercalary document  
T: theory or principle on which the invention is based  
E: patent document with a date earlier than the filing date and published on or after this date  
D: cited in the application  
L: cited for other reasons  
  
&: member of the same family, corresponding document

***This Page Blank (uspto)***

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.07.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 30.01.98 Bulletin 98/05.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : PIERRE FABRE DERMO  
COSMETIQUE SOCIETE ANONYME — FR.

⑦2 Inventeur(s) : JEANJEAN MICHEL, PEYROT  
NICOLE et FRAYSSINET LAURENT.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : REGIMBEAU.

⑤4 COMPOSITION DERMO-COSMETIQUE CONTENANT UN ALCALOIDE DU QUINQUINA ET METHODE DE  
TRAITEMENT COSMETIQUE DE L'ALOPECIE.

⑤7 La présente invention concerne une composition  
dermo-cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient une  
association synergique de caféine et d'au moins un alca-  
loïde choisi parmi la quinine, la quinidine, la cinchonine, la  
cinchonidine, et leurs sels, en combinaison avec des exci-  
pients dermatologiquement et/ou cosmétologiquement ac-  
ceptables.

Elle concerne également une méthode de traitement  
cosmétique de l'alopecie.

FR 2 751 541 - A1



La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions dermocosmétiques, destinées notamment au traitement cosmétique du cuir chevelu. Plus particulièrement, elle concerne des associations synergiques permettant d'améliorer et de potentialiser l'activité régulatrice de la sébogénèse et stimulante de la repousse du cheveu d'extraits de quinquina.

Les quinquinas ont été reconnus depuis longtemps pour leurs propriétés médicinales. C'est le cas notamment du quinquina rouge (CINCHONA SUCCIRUBRA) originaire des régions équatoriales et plus particulièrement de l'Amérique du Sud.

Les écorces de quinquina utilisées sous forme de poudre, d'extraits, de teintures alcooliques ou de boissons, ont été largement décrites par de nombreuses pharmacopées pour leurs propriétés toniques, fébrifuges, anti-infectieuses, antiparasitaires ou cicatrisantes en usage externe.

Les principales indications qu'on leur connaît sont les anémies, les affections fébriles comme le paludisme, certaines infections ou parasitoses.

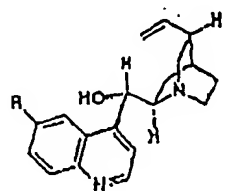
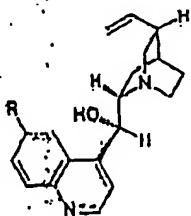
Leur activité antimalarique ayant fait leur célébrité, ils sont largement utilisés en thérapeutique tropicale.

Ces propriétés sont dues à la richesse de leur composition et plus particulièrement aux alcaloïdes spécifiques abondants dans l'écorce qui en contient jusqu'à 8%.

En effet, outre des tanins, des sels minéraux et des matières grasses, les alcaloïdes principaux de l'écorce de quinquina sont représentés par la Quinine, la Quinidine, la Quinovine, la Cinchonine, la Cinchonidine, dérivés de la quinoléine.

Toutefois, la Quinine reste l'alcaloïde majeur auquel le Quinquina doit vraisemblablement ses propriétés fondamentales (cf. schéma 1).

30



35 R = OCH<sub>3</sub> (-) quinidine (8S, 9R)

R = OCH<sub>3</sub> (+) quinidine (8R, 9S)

R = H : (-) cinchonidine (8S, 9R)

R = H : (+) cinchonine (8R, 9S)

En outre, les principes actifs du Quinquina, soit sous forme d'alcaloïdes (chlorhydrate de quinine), soit sous forme d'extraits totaux, sont connus depuis longtemps pour traiter certaines affections du cuir chevelu. Ils trouvent une application directe dans le soin de la séborrhée, de la chute des cheveux et participent donc, à ce titre, à la diminution de la fragilité capillaire.

Dans l'état actuel des connaissances, on reconnaît au Quinquina, sous forme d'extrait total ou d'extrait concentré enrichi en Quinine, 2 activités particulièrement intéressantes dans le soin des affections du cuir chevelu et notamment dans la prévention de l'alopecie de type androgénogénétique ou l'alopecie Aérata.

L'Extrait total de Quinquina possède une activité antiseptique locale, permettant ainsi, en application topique, une régulation de la prolifération bactérienne locale. De plus, ses différents sels d'alcaloïdes tels que quinine, quinidine, cinchonine ou cinchonidine se révèlent de très bons inhibiteurs de la lipase du corynebacterium acnes.

Cette propriété représente un grand intérêt pour la régulation de la sébogénèse dont l'emballement est précisément dû au métabolisme des triglycérides libérant des acides gras libres insaturés, eux-mêmes responsables du développement anormal de la glande sébacée.

On peut dire que l'extrait total de quinquina agit indirectement sur la régulation de l'activité sébacée et favorablement sur le schéma de l'alopecie androgénétique.

Par ailleurs, il a été démontré que l'extrait de quinquina augmente le métabolisme cellulaire agissant ainsi comme stimulant de la repousse du cheveu. L'expérience suivante met bien en évidence le phénomène.

Le MTT (sel sodique de tétrazolium) est métabolisé par les déhydrogénases mitochondriales des cellules vivantes en un composé, le formazan. La quantité de formazan engendrée est donc fonction du nombre de cellules vivantes. Testé sur culture cellulaire, l'extrait de quinquina à 0,001% est capable d'accroître la réduction du MTT, ce qui traduit bien une augmentation de l'activité mitochondriale, donc du métabolisme cellulaire.

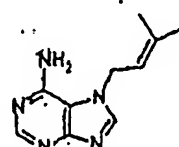
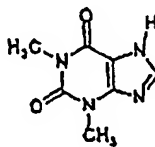
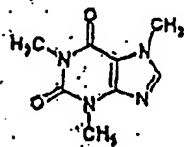
Cependant, selon les excipients choisis, toutes les activités évoquées précédemment, restent souvent limitées en raison de la difficulté qu'ont les principes actifs à parvenir jusqu'à leur site d'action, du fait de leur faible pénétration à travers la peau.

5 De manière inattendue, la Demanderesse a trouvé que l'association d'extrait de quinquina, ou de ses alcaloïdes, avec la caféine permet de potentialiser leurs activités, notamment en améliorant le passage de l'extrait de quinquina à travers la couche cornée de l'épiderme, tout en conservant, dans son intégralité, l'activité des alcaloïdes qu'il contient.

10 C'est pourquoi la présente invention a pour objet une composition dermocosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient une association synergique de caféine et d'au moins un alcaloïde choisi parmi la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, et leurs sels, en combinaison avec des excipients dermatologiquement et/ou cosmétologiquement  
15 acceptables.

La caféine fait partie des bases puriques résultant de l'annellation d'un noyau pyrimidine avec un noyau imidazole, de formules suivantes :

20



25

caféine

théophylline

triacanthine

Largement associé avec de nombreuses molécules à visée thérapeutique, on lui reconnaît 2 actions principales :

- 30 . Elle agit sur le système nerveux central où elle stimule l'état d'éveil,  
 . Son action sur le système cardiovasculaire se traduit par une vasodilatation périphérique.



Par ailleurs, la caféine est également proposée en topique dans le traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées où elle activerait localement la lipoplyse.

5 La Demanderesse a mis en évidence que l'association de la caféine à un extrait de quinquina et/ou à ses alcaloïdes facilite le passage des principes actifs jusqu'à leur site d'action. En effet, une étude pharmacologique animale a prouvé, de façon significative, que la caféine potentialisait le passage transcutané de la quinine lorsqu'elle lui était associée.

10 De préférence, dans les compositions selon l'invention, la concentration en caféine est comprise dans l'intervalle de 0,1 à 2% p/p, et la concentration en extrait de quinine est comprise dans l'intervalle de 0,1 à 10% p/p. Des résultats particulièrement avantageux sont obtenus pour une concentration en caféine comprise dans l'intervalle de 0,3 à 1% p/p ;  
15 de même, la concentration en extrait de quinquina sera avantageusement comprise dans l'intervalle de 0,3 à 5% p/p.

Selon un des modes de réalisation de l'invention, on utilise un extrait total de quinquina, renforcé par l'addition de quinine sous forme de base ou de l'un de ses sels dermatologiquement et/ou  
20 cosmétologiquement acceptables.

La composition peut contenir également d'autres constituants ayant une activité bactéricide, antiseptique, antiséborrhéique, tonifiante, antipelliculaire, antiprurigineuse, adoucissante. Elle peut notamment contenir d'autres composants choisis parmi les extraits végétaux, les  
25 huiles essentielles, les vitamines et les hydrolysats protéiques.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter en particulier sous forme de shampooings, lotions, émulsions, crèmes, suspensions, solutions. Les formulations seront adaptées par l'homme du métier selon les caractéristiques spécifiques recherchées pour le produit  
30 final. Parmi les adjuvants utilisables on peut citer de manière non limitative, les conservateurs, parfums, colorants, agents épaississants, tensioactifs, agents de pH et des solvants appropriés.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique de l'alopecie, caracterisee en ce qu'on applique sur le cuir chevelu une composition comme decrit precedemment.

La methode sera plus particulierement destinee a lutter contre l'alopecie.

Les exemples qui suivent sont destines a illustrer l'invention.

#### EXEMPLE 1

L'activite pharmacocinetique de la cafeine a ete mise en evidence a l'issue de travaux experimentaux conduits selon le protocole évoque ci-apres.

Le chlorhydrate de quinine ayant ete pris comme traceur experimental, deux solutions A et B ont ete evaluees comme suit :

15

##### Solution A :

Chlorhydrate de quinine	5 g
PEG 200	7 g
Excipient QSP	100 g

20

##### Solution B :

Chlorhydrate de quinine	5 g
Cafeine	3 g
PEG 200	7 g
Excipient QSP	100 g

25

Nous avons utilise des rats de souche, Sprague Dawley, des deux sexes. Apres une mise en acclimatation pendant 5 jours, deux lots sont formes, chacun d'eux integrant 3 males et 3 femelles. Chaque animal est heberge individuellement dans une cage a diurese, en salle climatisee a 22° C ou il subit une nouvelle acclimatation de 6 jours.

30

### Traitement :

Le traitement est effectué par application topique pendant 5 jours consécutifs, à raison de 2 applications par jour.

Tous les animaux, ayant le dos tondu, reçoivent en application, 1 ml  
5 des solutions A ou B comme indiqué :

. Le lot I est traité par la solution A

.. Le lot II est traité par la solution B

Tous les matins, les urines de 24 heures sont recueillies individuellement et conservées au froid.

10 A l'issue de l'expérience pour le même animal, les urines issues des 5 journées d'application, sont poolées pour être analysées selon les techniques ci-après.

La caféine et la quinine ont été dosées dans les urines de rats après extraction en milieu alcalin par un solvant organique approprié, par  
15 chromatographie liquide haute performance (CLHP) selon les protocoles suivants :

### DOSAGE DE LA CAFEINE

#### 20 Solutions étalons :

##### Solution mère

Solution alcoolique de caféine à 0,5 pour 100 m/V.

Effectuer une dilution au 1/50 dans la phase éluante.

25

##### Solutions filles

Diluer la solution mère dans la phase éluante de manière à obtenir des solutions à 0,8-0,9-1-1,1-1,2 mg de caféine pour 100 ml.

30

Solution à analyser

- Alcaliniser 1,0 ml d'urine par 1 ml de soude 0,5 N.  
Extraire par 2 fois, 4 ml de chloroforme.  
Evaporer à sec les phases organiques réunies sous courant d'azote.
- 5 Reprendre le résidu par 10,0 ml de phase éluante et filtrer sur filtre acrodisc Gelman 0,45  $\mu\text{m}$  (ou équivalent).

Conditions opératoires

- 10 - Chromatographe GILSON pompe modèle 307 muni d'un détecteur à longueur d'onde variable JASCO UV 975 fixé à 280 nm et d'un injecteur automatique GILSON 231-401 avec vanne Rhéodyne de 20  $\mu\text{l}$ .  
- Colonne : symmetry C8 WATERS (5  $\mu\text{m}$ ) - 15 cm x 3,9 mm  
- Phase éluante : Méthanol 24  
Tampon pH7\* 76
- 15 Tampon pH7\* = Phosphate monopotassique 0,01 M ajusté à pH 7 avec de la Potasse 1 N.  
- Débit : 1 ml/min  
- Temps de rétention  $\approx$  6 min  
- Logiciel d'acquisition KONTRON PC IP2.

20

Technique

- Injecter les solutions filles de caféine et la solution à analyser.  
Représenter graphiquement la variation des surfaces des pics en fonction des concentrations en caféine;
- 25 En déduire la concentration de la solution à analyser.

## DOSAGE DE LA QUININE

Solutions étalons :

30

## Solution mère

- Solution aqueuse de chlorhydrate de quinine à 0,1 pour cent m/V.  
Effectuer une dilution au 1/10 dans la phase éluante.

### Solutions filles

Diluer la solution mère dans la phase éluante de manière à obtenir des solutions à 0,8-0,9-1-1,1-1,2 mg de chlorhydrate de quinine pour 100 ml.

5

### Solutions à analyser

Alcaniser 1 ml d'urine par 1 ml de soude 0,5 N.

Extraire par 2 fois, 4 ml d'éther éthylique.

Evaporer à sec les phases organiques réunies, sous courant d'azote.

10

Reprendre le résidu par 10 ml de phase éluante.

### Conditions opératoires

15 - Chromatographe GILSON pompe modèle 307, muni d'un détecteur à longueur d'onde variable JASCO UV 975 fixé à 333 nm et d'un injecteur automatique GILSON 231-401 avec vanne Rhéodyne de 20 µl.

- Colonne : SUPELCOSIL ABZ C 18 (5 µ) - 15 x 0,46 cm.

- Phase éluante : Acétonitrile 10

Tampon pH 2,8\* 90

20 Tampon pH 2,8\* : Dissoudre 13,6 g de phosphate monopotassique dans 2 litres d'eau et ajuster à pH 2,8 avec de l'acide phosphorique.

- Débit : 1 ml/min

- Temps de rétention : ≈ 6 min.

- Logiciel d'acquisition KONTRON PC IP2.

25

### Technique

Injecter les solutions filles de chlorhydrate de quinine et la solution à analyser.

30

Représenter graphiquement la variation des surfaces des pics en fonction des concentrations en chlorhydrate de quinine.

En déduire la concentration de la solution à analyser.

Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants :

5	Rats traités avec la solution A	Caféine en mg	Chlorhydrate de quinine en mg
	1	0	0,34
10	2	0	0,95
	3	0	1,05
	4	0	3,57
	5	0	1,75
	6	0	6,48
15	Moyenne	0	2,35
20	Rats traités avec la solution B	Caféine en mg	Chlorhydrate de quinine en mg
	7	1,77	2,13
25	8	2,34	1,98
	9	7,32	4,55
	10	2,32	3,01
	11	1,81	2,63
	12	5,79	7,10
30	Moyenne	3,56	3,57

On donne maintenant, à titre d'exemples et de manière non limitative, quelques formules de compositions à usage capillaire.

### EXEMPLE 2 : SHAMPOOING TRANSPARENT

5	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	1 g
	CAFEINE	0,50 g
	LES Na (sol. 28%)	35 g
	COCAMIDO PROPYL BETAINE (sol. 30%)	10 g
10	DIMETHICONE COPOLYOL	1 g
	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE BLE	1 g
	DIETHANOLAMIDE DE COPRAH	1 g
	POLYQUATERNIUM 22	3,5 g
	PARFUM	QS
15	CONSERVATEURS	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

### EXEMPLE 3 : SHAMPOOING NACRE

20	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA JAUNE	0,50 g
	QUININE CHLORHYDRATE	0,50 g
	CAFEINE	0,50 g
	LES Na (sol. 28%)	25 g
25	COCOAMPHODIACETATE (sol. 30%)	12 g
	POLYSORBATE 20	4 g
	PEG 7 GLYCERYL COCOATE	2 g
	PEG 150 DISTEARATE	3 g
	BASE NACRANTE (sol. 20%)	7 g
30	HYDROXYPROPYLTRIMMONIUM GUAR	0,50 g
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	PARFUM	QS
	CONSERVATEURS	QS
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

35

## EXEMPLE 4 : CREME APRES-SHAMPOOING

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	5 g
	CAFEINE	1 g
5	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE SOIE (sol. 20%)	2 g
	STEAPYRIUM CHLORURE	1,50 g
	CYCLOMETHICONE	1,5 g
	ALCOOL CETOSTEARYLIQUE	3 g
	HYDROXYPROPYL CELLULOSE	0,30 g
10	PARFUM	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 4,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

## EXEMPLE 5 : LOTION POUR LE CUIR CHEVELU

15	EXTRAIT ALCOOLIQUE DE QUINQUINA ROUGE	0,30 g
	CAFEINE	0,30 g
	D-PANTHENOL	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,025 g
20	DIMETHICONE COPOLYOL	0,50 g
	CHLORURE D'ALKYLTRIMETHYLAMMONIUM	0,05 g
	ESSENCE DE MELALEUCA	0,05 g
	ETHANOL	30% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml
25		



## EXEMPLE 6 : SOIN ANTICHUTE

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	2 g
	CAFEINE	0,50 g
5	TRIPLEPTIDES D'ORIGINE VEGETALE	1 g
	VITAMINE B5	0,30 g
	VITAMINE B6	0,15 g
	BIOTINE	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,050 g
10	TRIGLYCERIDES ETHOXYLES	QS
	PARFUM	QS
	ETHANOL	15% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

## 15 EXEMPLE 7 : CONCENTRE ANTICHUTE

	TEINTURE DE QUINQUINA ROUGE	2,50 g
	CAFEINE	0,75 g
	EXTRAIT D'ORTIE DIOIQUE	7 g
20	EXTRAIT DE GENTIANE	5 g
	EXTRAIT DE CENTELLA ASIATICA	0,25 g
	D-PANTHENOL	0,25 g
	NICOTINAMIDE	0,25 g
	VITAMINE B6	0,20 g
25	ETHOXYDIGLYCOL	5 g
	PYRROLYDONECARBOXYLATE DE ZINC	0,10 g
	HUILES ESSENTIELLES ORANGE/SAUGE	QS
	ETHANOL	50% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml

30

REVENDICATIONS

1. Composition dermocosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient  
5 une association synergique de caféine et d'au moins un alcaloïde choisi  
parmi la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, et leurs  
sels, en combinaison avec des excipients dermatologiquement et/ou  
cosmétologiquement acceptables.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'au  
10 moins un alcaloïde est apporté sous forme d'un extrait total de quinquina.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle  
contient en outre de la quinine, sous forme de base ou de l'un de ses sels  
dermatologiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en  
15 ce qu'elle contient des principes actifs bactéricides.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en  
ce qu'elle contient des composants choisis parmi les extraits végétaux, les  
huiles essentielles, les vitamines et les hydrolysats protéiques.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en  
20 ce que la concentration en caféine est comprise dans l'intervalle de 0,1 à  
2% p/p, et la concentration en extrait de quinine est comprise dans  
l'intervalle de 0,1 à 10% p/p.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en  
ce que la concentration en caféine est comprise dans l'intervalle de 0,3 à  
25 1% p/p.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en  
ce que la concentration en extrait de quinquina est comprise dans  
l'intervalle de 0,3 à 5% p/p.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en  
30 ce qu'il s'agit d'un shampooing présentant l'une des compositions  
suivantes :

A)

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	1 g
	CAFEINE	0,50 g
	LES Na (sol. 28%)	35 g
5	COCAMIDO PROPYL BETAINE (sol. 30%)	10 g
	DIMETHICONE COPOLYOL	1 g
	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE BLE	1 g
	DIETHANOLAMIDE DE COPRAH	1 g
	POLYQUATERNIUM 22	3,5 g
10	PARFUM	QS
	CONSERVATEURS	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

15

B)

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA JAUNE	0,50 g
	QUININE CHLORHYDRATE	0,50 g
	CAFEINE	0,50 g
20	LES Na (sol. 28%)	25 g
	COCOAMPHODIACETATE (sol. 30%)	12 g
	POLYSORBATE 20	4 g
	PEG 7 GLYCERYL COCOATE	2 g
	PEG 150 DISTEARATE	3 g
25	BASE NACRANTE (sol. 20%)	7 g
	HYDROXYPROPYLTRIMMONIUM GUAR	0,50 g
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	PARFUM	QS
	CONSERVATEURS	QS
30	EAU PURIFIEE QSP	100 g

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une crème présentant la formulation suivante :

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	5 g
5	CAFEINE	1 g
	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE SOIE (sol. 20%)	2 g
	STEAPYRIUM CHLORURE	1,50 g
	CYCLOMETHICONE	1,5 g
	ALCOOL CETOSTEARYLIQUE	3 g
10	HYDROXYPROPYL CELLULOSE	0,30 g
	PARFUM	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 4,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

15

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une lotion présentant l'une des formulations suivantes :

A)

20	EXTRAIT ALCOOLIQUE DE QUINQUINA ROUGE	0,30 g
	CAFEINE	0,30 g
	D-PANTHENOL	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,025 g
	DIMETHICONE COPOLYOL	0,50 g
25	CHLORURE D'ALKYLTRIMETHYLAMMONIUM	0,05 g
	ESSENCE DE MELALEUCA	0,05 g
	ETHANOL	30% vol.
	EAU PURIFIÉE QSP	100 ml

30

B)

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	2 g
	CAFEINE	0,50 g
	TRIPEPTIDES D'ORIGINE VEGETALE	1 g
5	VITAMINE B5	0,30 g
	VITAMINE B6	0,15 g
	BIOTINE	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,050 g
	TRIGLYCERIDES ETHOXYLES	QS
10	PARFUM	QS
	ETHANOL	15% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

C)

15	TEINTURE DE QUINQUINA ROUGE	2,50 g
	CAFEINE	0,75 g
	EXTRAIT D'ORTIE DIOIQUE	7 g
	EXTRAIT DE GENTIANE	5 g
	EXTRAIT DE CENTELLA ASIATICA	0,25 g
20	D-PANTHENOL	0,25 g
	NICOTINAMIDE	0,25 g
	VITAMINE B6	0,20 g
	ETHOXYDIGLYCOL	5 g
	PYRROLYDONECARBOXYLATE DE ZINC	0,10 g
25	HUILES ESSENTIELLES ORANGE/SAUGE	QS
	ETHANOL	50% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml

30 12. Méthode de traitement cosmétique de l'alopecie, caractérisée en ce qu'on applique sur le cuir chevelu une composition selon l'une des revendications 1 à 11.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des documents revendications  
déposés avant le commencement de la recherche

FA 530745

FR 9609370

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US 4 508 714 A (CECIC ET AL.) * le document en entier *	1-12
	---	
A	FR 2 244 541 A (PIERRE FABRE SA) * le document en entier *	1-12
	---	
A	EP 0 325 969 A (DR. AUGUST WOLFF CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK GMBA & CO. KG) * le document en entier *	1-12
	-----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
7 Avril 1997		Fischer, J.P.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>		
X : particulièrement pertinent à lui seul		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général		
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention		
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.		
D : cité dans la demande		
L : cité pour d'autres raisons		
& : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03/82 (PO/C1)